

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C07D 489/04, A61K 31/485	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/15528 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. April 1999 (01.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05652 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. September 1998 (05.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 42 296.9 25. September 1997 (25.09.97) DE 198 34 005.2 29. Juli 1998 (29.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN, Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, D-56566 Neuwied (DE). ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schloßgarten 10, D-56170 Bendorf (DE). KOCH, Andreas [DE/DE]; Grubenstrasse 1, D-56581 Melsbach (DE). HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). ADAM, Bernd [DE/DE]; Marktplatz 11, D-34613 Treysa (DE). MATUSCH, Rudolf [DE/DE]; Am Hasenkuppel 18A, D-35041 Marburg (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: ACIDIC ADDITION SALTS OF MORPHINE ALKALOIDS AND THE APPLICATION THEREOF (54) Bezeichnung: SÄUREADDITIONSSALZE VON MORPHIN-ALKALOIDEN UND DEREN VERWENDUNG (57) Abstract <p>The invention relates to a material consisting of the acidic addition salt of a morphine alkaloid and an organic acid. The organic acid is selected from: monoesters of C₃-C₁₆ dicarboxylic acids with monovalent C₁-C₄ alcohols; C₂-C₁₆ sulphonic acids; substituted benzoic acids selected from the group of halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxy alkyl-, and/or alkoxy-substituted benzoic acids and the amino substituted benzoic acids alternatively alkylated on the N atom; 5 or 6 ring heterocycles with at least one N or S atom and one carboxyl groups function; saturated or unsaturated, alternatively substituted oxocarboxylic acids with 5 to 10 C atoms; phenyl- or phenoxy-substituted saturated C₂-C₄ carboxylic acid; aliphatic, aromatic or heterocyclic C₂-C₁₂ amino acids, wherein one amino group is substituted with an alternatively substituted C₂-C₆ alkanoyl group or an alternatively substituted benzoyl group.</p> (57) Zusammenfassung <p>Bereitgestellt wird ein Stoff, bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure. Die organische Säure ist ausgewählt aus: Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren, substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxysubstituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren, 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N- oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen, phenyl- oder phenoxysubstituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren, aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂-C₁₂- Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C₂-C₆-Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

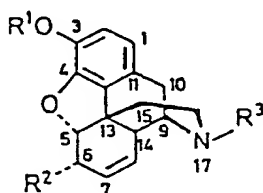
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft Stoffe, im wesentlichen bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure, wobei das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:

10



(I)

15

wobei R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁- bis C₆-Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, C(O)CH₃, R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, OC(O)CH₃, =O, =CH₂, R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -CH₃, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl-, sowie die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N₁₇ eine Nitroxylgruppe vorliegen kann.

20

Morphin-Alkaloide, insbesondere Morphin, gehören zu der Gruppe der starken Analgetika; ihr therapeutischer Einsatz liegt u. a. im Bereich der Behandlung stärker und stärkster Schmerzzustände, wie sie z. B. bei vielen Krebserkrankungen im Finalstadium oder auch nach Unfällen vorkommen.

25

Die bisherigen Applikationsmöglichkeiten (oral, parenteral) mit diesen Stoffen sind unbefriedigend. Dabei besteht die Gefahr von säurekatalysierten

chemischen Veränderungen im Magen. Außerdem kommt es zu starken Schwankungen des Plasmaspiegels; dies wird insbesondere bei parenteraler Applikation (Injektion) beobachtet. Infolgedessen kommt es wegen Über- oder Unterschreitung der therapeutisch erwünschten Plasmakonzentrationen zu suchterzeugenden Effekten.

Aus der US-A 4,626,539 sind pharmazeutische Zusammensetzungen bekannt, die ein Opioid, wie beispielsweise Morphin, oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze enthalten. Als pharmazeutisch akzeptable Salze sind in dieser Patentschrift Acetate, Napsylate, Tosylate, Succinate, Hydrochloride, Palmitate, Stearate, Oleate, Parmoate, Laurate, Valerate, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, Tartrate, Citrate und Maleate beschrieben.

Aus der US-A 5,374,645 sind Zusammensetzungen für die transdermale Verabreichung ionischer pharmazeutisch aktiver Agenzien bekannt, wobei zu den dabei erwähnten Stoffen auch Morphin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze gehören. Als Salze werden zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Morphinsalzen Oxalate, Pyruvate, Cinnamate, Acetate, Trifluoracetate sowie Salicylate und einige andere erwähnt.

Die US-A 4,879, 297 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, die Opioide oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze enthalten, wobei als Salze insbesondere Salze von bestimmten Fettsäuren wie Palmitate, Stearate, Oleate, Parmoate beschrieben sind.

Des weiteren sind in der US-A 4,908,389 wirkstoffhaltige Zusammensetzungen zur topischen Applikation beschrieben, die die Wirkstoffe in Form der Säureadditionssalze wie der Hydrochloride, Hydrobromide, Orthophosphate, Benzoate, Maleate, Tartrate, Succinate, Citrate, Salicylate, Sulfate oder Acetate enthalten.

Bei der dermalen oder topischen Applikation eines dieser vorstehend genannten Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden tritt der Nachteil auf, daß die Permeabilität der genannten Salze durch die Haut sehr gering ist. Dieser Nachteil wird versuchsweise bei den bekannten Zusammensetzungen dadurch kompensiert, daß man den Darreichungsformen sog. Enhancer zusetzt.

Auch wenn dies zu einem Teil den gewünschten Erfolg zeitigt, so ist es unter pharmazeutischen oder therapeutischen sowie zulassungsrechtlichen Gesichtspunkten bevorzugt, wenn Morphin-Alkaloidsalze bereitstünden, die per se eine höhere Permeabilität durch die Haut aufweisen, so daß keine weitere oder nur wenig einer weiteren Substanz erforderlich ist. Dies insbesondere deshalb, da die genannten Enhancer auch bei ihrer Verwendung auf der Haut zu Nachteilen wie etwa Hautreizungen oder unerwünschten pharmakodynamischen Nebenwirkungen infolge zu großer Toxizität führen können.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden der vorstehend genannten Formel I bereitzustellen, die gegenüber den bekannten Salzen verbesserte Eigenschaften aufweisen. Insbesondere soll ihre Permeabilität durch die Haut erhöht sein.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß ein Stoff, im wesentlichen bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure, bereitgestellt wird, bei dem das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:



wobei R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C_1 - bis C_6 -Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, $C(O)CH_3$, R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den einwertigen Resten H, OH, $OC(O)CH_3$, wobei in diesem Falle die vierte Valenz des (6)-C-Atoms durch H belegt ist, oder den zweiwertigen Resten $=O,=CH_2$, R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus $-CH_3$, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl-, sowie

- die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N₁₇ eine Nitroxylgruppe vorliegen kann,

und die organische Säure ausgewählt ist aus:

5

- Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, insbesondere Methanol,

- C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren,

10

- substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,

15

- substituierten oder nicht-substituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N- oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, insbesondere einer Carboxy-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl- oder den wahlweise verzweigten Carboxypropyl- oder Carboxybutylgruppen als Substituenten,

20

- gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,

25

- phenyl- oder phenoxysubstituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren.

- aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂- Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C₂- C₆- Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.

30

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

35

Der erfindungsgemäße Stoff besteht im wesentlichen aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids der vorstehend genannten Formel I und einer weiteren organischen Säure. Der Ausdruck "im wesentlichen beste-

hend aus" bedeutet, daß Verunreinigungen nur im üblichen Umfang enthalten sind. Der erfindungsgemäße Stoff bzw. die erfindungsgemäße Substanz kann mittels üblicher Verfahren der präparativen organischen Chemie hergestellt und aufgereinigt werden, so daß der gereinigte Stoff auch in p.A.-
5 oder p.p.A.-Reinheit zur Verfügung gestellt werden kann. Die Säure ist insbesondere pharmazeutisch akzeptabel. Auch sie kann mittels üblicher Verfahren hergestellt werden, sofern sie nicht bereits käuflich erworben werden kann.

Bei dem Morphin-Alkaloid der vorstehend genannten Formel I ist R¹ ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁-bis C₆-Alkylresten, C(O)CH₃. Bei
10 den C₁-bis C₆-Alkylresten handelt es sich bevorzugt um Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder i-Propylreste. Bei dem Rest R² handelt es sich um einen einwertigen Rest aus der Gruppe H, OH, OC(O)CH₃, wobei dann die vierte Valenz am (6)-C-Atom durch H belegt ist. Alternativ dazu kann R² auch einer der
15 zweiwertigen Reste =O oder =CH₂ sein. R³ ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -CH₃, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl-. Des weiteren kann die Doppelbindung zwischen C7/C8 gesättigt sein. Außerdem kann am N 17 eine Nitroxylgruppe vorliegen. Bei den vorstehend aufgezählten organischen Resten steht C(O) für eine Carbonylfunktion.

Die Säurekomponente des erfindungsgemäßen Säureadditionssalzes ist ausgewählt aus Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁-bis C₄-Alkoholen, aus C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren, aus substituierten Benzo-
20 zoesäuren, die aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkylsubstituierten und/oder wahlweise am N-Atom alkylierten
25 aminosubstituierten Benzoessäuren ausgewählt sind, aus substituierten oder nichtsubstituierten, gesättigten oder nicht-gesättigten 5- oder
6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N-Atom oder S-Atom und mit einer der bereits erwähnten Carboxylgruppenfunktionen als Substituenten, ganz besonders bevorzugt einer Carboxylgruppe als Substituenten, aus
30 gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen oder aus phenyl- oder phenoxysubstituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren, insbesondere Essigsäure. Unter C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren werden hier natürlich Carbonsäuren mit einer Gesamtkohlenstoffzahl von 5 bis 18 C-Atomen verstanden.

Bei den alkyl-, hydroxyalkyl- oder alkoxyalkylsubstituierten Benzoesäuren, handelt es sich insbesondere um solche, bei denen der Alkylrest oder auch der Alkoxyrest am Benzoesäurekern 1 bis 12 C-Atome aufweist. Diese Alkyl- bzw. Alkoxyreste können auch verzweigt sein. Beispiele dafür sind etwa
5 i-Propyl-, 2-Methylpropyl, t-Butylreste, 2-Methylbutylreste bzw. die entsprechenden Alkoxyreste. Die Benzoesäurekerne können auch mehrfach, natürlich auch mit verschiedenen der erwähnten Alkyl- bzw. Alkoxyreste substituiert sein.

Bei mit Alkoxyalkylresten substituierten Benzoesäuren gilt bzgl. des Alkyl- oder Alkoxyteils des Alkoxyalkylrestes in bezug auf die Kohlenstoffatomzahl oder die Verzweigung das gleiche, wie vorstehend zu den Alkyl- bzw. Alkoxyresten am Benzoesäurekern der alkyl- oder alkoxysubstituierten Benzoesäuren ausgeführt.
10

Als Alkoxy-Substituenten in bevorzugten alkoxyalkylsubstituierten Benzoesäuren kommen ebenfalls bevorzugt C₁-bis C₆-Alkoxygruppen, insbesondere Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxy-Gruppen in Betracht. Diese Alkoxygruppen sind mit C₁- bis C₄-Hydroxyalkyl-, insbesondere mit Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylgruppen verethert.
15

Die genannten aminosubstituierten Benzoesäuren können wahlweise an der Aminogruppe ebenfalls - insbesondere mit C₁- bis C₄-Alkylresten- alkyliert sein.
20

Bei den substituierten Benzoesäuren handelt es sich bevorzugt um halogen-, C₁- bis C₆-alkyl-, hydroxy-(C₁- bis C₆)-alkyl-, aminosubstituierte oder hydroxysubstituierte Benzoesäuren. Die aminosubstituierten Benzoesäuren können ihrerseits wieder an der Aminogruppe substituiert sein - wie bereits vorstehend erwähnt. Handelt es sich um Aminobenzoesäure, so ist die Aminogruppe bei bevorzugten Ausführungsformen entweder unsubstituiert oder mit C₁-bis C₄-Alkylgruppen mono- oder disubstituiert. Als besonders bevorzugte alkylsubstituierte Benzoesäuren kommen ein- oder mehrfach C₁- bis C₄-alkylsubstituierte Benzoesäuren, bevorzugt C₁-bis C₄-trialkylsubstituierte Benzoesäuren in Frage, wobei die Alkylreste auch verschieden sein können.
25
30

Beispiele für bevorzugte hydroxyalkylsubstituierte Benzoesäuren sind hydroxymethylierte, -ethylierte-, -propylierte- oder -butylierte Benzoesäuren.

Von den vorstehend erwähnten hydroxysubstituierten Benzoesäuren sind ganz besonders die p- oder m-hydroxysubstituierten Benzoesäuren bevorzugt.

Am allerbevorzugtesten unter den substituierten Benzoesäuren für die Säurekomponente der erfindungsgemäßen Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden der vorstehend genannten Formel I sind p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure oder Trimethylbenzoesäure, insbesondere 2,4,6-Trimethylbenzoesäure.

Bei den erfindungsgemäß als Säurekomponente für die Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze eingesetzten substituierten oder nichtsubstituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen handelt es sich um cyclische 5- oder 6-Ringsysteme, die mindestens ein Stickstoff- oder S-Atom aufweisen, wie insbesondere Pyridin-, Piperidin-, Pyrimidin- oder analoge Pyrrol- oder Thiophen-Ringsysteme. Diese Ringsysteme tragen außerdem an einem Ringatom eine Carboxylgruppe. Natürlich kann das heterocyclische Ringsystem auch gesättigt sein, wie bereits anhand des Piperidinring-systems deutlich wird.

Bevorzugt handelt es sich bei den 6-Ringheterocyclen um eine substituierte oder nicht-substituierte Pyridincarbonsäure, insbesondere Nicotinsäure. Zu den bevorzugten 5-Ringsystemen mit mindestens einem S-Atom gehört Liponsäure.

Die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze können - wie bereits erwähnt - in bezug auf die Säurekomponente auch aus C₂-bis C₁₆-Sulfonsäuren bestehen. Unter diesen Sulfonsäuren sind C₄-bis C₈-Sulfonsäuren, insbesondere Hexansulfonsäure, bevorzugt.

Die bei den erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalzen eingesetzten Monoester von C₃-bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, insbesondere Methanol, sind bevorzugt Monoester von C₅-bis C₁₀-Dicarbonsäuren mit den vorstehend genannten Alkoholen.

Besonders bevorzugt sind dabei als Säuren Suberinsäuren, Azelainsäure oder Sebacinsäure. Am allerbevorzugtesten ist unter den vorstehend genannten Monoestern von Dicarbonsäuren Monomethylsebacat.

5 Wird erfindungsgemäß eine gesättigte oder ungesättigte, z. B. olefinisch ungesättigte, wahlweise substituierte Oxo-Carbonsäure mit 5 bis 10 C-Atomen als Säurekomponente der Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze eingesetzt; so handelt es sich dabei bevorzugterweise um eine wahlweise olefinisch ungesättigte 2-, 4-, 5- oder 9-Oxo-Carbonsäure. Unter diesen Oxo-Carbonsäuren sind 5-Oxo-Pyrrolidin-2-Carbonsäure (Pyroglutaminsäure),
10 Lävulinsäure oder Oxo-dec-2-ensäure am vorteilhaftesten.

Wird als Säurekomponente für die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze eine phenyl- oder phenoxysubstituierte gesättigte C₂-bis C₄-Carbonsäure eingesetzt, so handelt es sich dabei vorzugsweise um eine phenyl- oder phenoxysubstituierte Essig-, Propion- oder Buttersäure.

15 Bei den erfindungsgemäß eingesetzten aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂- Aminosäuren handelt es sich bevorzugt um Monoaminomonocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit einer C₂- C₆- Alkanoylgruppe, welche einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Hydroxy, C₁- C₄- Alkoxy- oder C₁- C₄- Hydroxyalkyl, oder worin die
20 Aminogruppe substituiert ist mit dem Benzoylrest, welcher einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit C₁- C₄- Alkyl, C₁- C₄- Alkoxy, C₁- C₄- Hydroxyalkyl, Halogen, Amino oder Hydroxy.

Bei den aromatischen Aminosäuren kann es sich z. B. handeln um Phenyl-Aminosäuren, bevorzugt Phenylalanin und Tyrosin, bei den heterocyclischen
25 Aminosäuren handelt es sich bevorzugt um Prolin, Hydroxyprolin und Tryptophan. Besonders bevorzugt sind jedoch aliphatische C₂- C₆- Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist, wie oben angegeben, ganz besonders bevorzugt jedoch substituiert ist mit der Acetyl- oder Benzoylgruppe.

30 Bei der Alkaloidkomponente der erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze handelt es sich vorzugsweise um die Morphin-Alkaloide Morphin, Codein, Heroin, Ethylmorphin, Levorphanol oder Hydromorphon.

Allgemein sind unter den genannten erfindungsgemäßen Säureadditionssalzen solche besonders bevorzugt, deren Molmasse (MG) unterhalb von 800, bevorzugt unterhalb von 600 liegt, am besten zwischen 400 und 600.

5 Erfindungsgemäß werden auch Mischungen der vorstehend genannten Substanzen bereitgestellt, wobei also entweder das gleiche Morphin-Alkaloid mit verschiedenen Säurekomponenten umgesetzt ist oder die gleiche Säurekomponente mit verschiedenen Morphin-Alkaloiden kombiniert ist. Natürlich kann eine derartige Zusammensetzung auch eine Kombination dieser beiden vorstehend erwähnten Varianten enthalten. In einer bevorzug-
10 ten Ausführungsform handelt es sich bei der Zusammensetzung um eine Lösung oder Suspension der erfindungsgemäßen Säureadditionssalze in Glycerin, Ethylenglykol, Ölsäure, Dimethylisobutyl- und/oder Dimethylsulfoxid, wobei eine derartige Lösung oder Suspension auch noch weitere Bestandteile, wie etwa Penetrationsverstärker, enthalten kann.

15 Unter den Penetrationsverstärkern sind Polyoxyethylensorbitanfettsäureester wie etwa Tween 20 oder Polyoxyethylenalkohole wie z. B. Polymerisationsprodukte von bis zu 10 Molekülen Ethylenoxid mit je einem Molekül Octanol, Decanol oder Dodecanol oder Mischungen dieser Polymerisationsprodukte besonders bevorzugt.

20 Die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze werden mittels bekannter Verfahrensschritte hergestellt. Ein solches Herstellungsverfahren umfaßt die Schritte, daß eine Lösung des basischen Alkaloids vorgelegt, in einem weiteren Schritt mit äquimolaren Mengen einer Lösung der organischen Säure oder – falls die Säure flüssig ist – direkt mit dieser um-
25 setzt und das so erhaltene Additionssalz mittels üblicher Verfahrensschritte isoliert wird.

Erfindungsgemäß werden die vorstehend beschriebenen Substanzen bzw. Stoffe oder Zusammensetzungen in Mitteln zur transdermalen oder trans-
30 mucosalen Verabreichung eingesetzt. Sie werden insbesondere zur Schmerzbekämpfung oder bei der Entzugstherapie von Drogenabhängigen verwendet. Bei derartigen Mitteln zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung handelt es sich beispielsweise um eine Lotion, eine Salbe, Creme, ein Gel oder Spray, ein transmucosales therapeutisches System, ein

transdermales therapeutisches System (TTS) oder eine iontophoretische Vorrichtung. Derartige transdermale oder transmucosale therapeutische Systeme sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Beispielsweise sind sie in "Therapeutische Systeme" [Klaus Heilmann, 4. Aufl. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1984)] beschrieben.

Handelt es sich bei dem Mittel zur transdermalen Verabreichung um ein TTS, so umfaßt dieses eine – bevorzugt wirkstoffundurchlässige – Rückschicht und eine Reservoirschicht. Die Reservoirschicht enthält bevorzugt 40 - 80 Gew.-% Polymermaterial. Dieses Polymermaterial ist bevorzugterweise ausgewählt aus der Gruppe der Polyacrylate, Silikone oder Polystyrole. Des weiteren enthält die Reservoirschicht vorzugsweise 0,1 - 30 Gew.-% Weichmacher sowie die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze in einer Menge von 0,1 bis 30 Gew.-%.

Die Rückschicht kann aus flexiblen oder nicht flexiblen Material bestehen. Materialien, die zu ihrer Herstellung verwendet werden, sind beispielsweise Polymerfolien oder Metallfolien wie Aluminiumfolie, die allein oder in mit einem polymeren Substrat beschichteter Form, eingesetzt werden. Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, sofern die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit nicht durch sie hindurchtreten können.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Schicht.

Die Reservoirschicht enthält - wie vorstehend bereits erwähnt - eine Polymermatrix und den Wirkstoff, wobei die Polymermatrix den Zusammenhalt des Systems gewährleistet. Sie umfaßt ein Grundpolymer und gegebenenfalls weitere übliche Zusätze. Die Auswahl des Grundpolymeren richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Salze. Beispielhafte Polymere sind Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die auch bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden können und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche auf der Basis

von Blockpolymeren von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen, Silikonen, Polymeren auf Acrylat- und/- oder Methacrylatbasis.

Die Art der üblichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in beispielsweise klebrigmachende Agenzien, Stabilisatoren, Trägerstoffe und Füllstoffe. Die hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, daß ein dauernder Kontakt zur Haut sichergestellt ist. Sie kann auch mehrschichtig aufgebaut sein.

Die Wahl des Weichmachers, der gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, richtet sich nach dem Wirkstoff im Polymer.

Eine ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, kann auch aus den gleichen Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden, bestehen; Voraussetzung ist, daß diese Materialien ablösbar gestaltet sind wie z. B. mittels einer Silikonbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z. B. Polytetrafluoräthylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä..

Ein TTS wird in der Regel zunächst in einer Vorstufe als Laminat vorliegen. Wird das Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

Im Falle transmucosaler Verabreichung der erfindungsgemäßen Salze ist ein mucoadhäsiver Zusatz für die schnellere Resorption durch die Schleimhaut bevorzugt.

Solche Zusätze sind beispielsweise Polyacrylsäurecarboxymethylcellulose und andere derivatisierte Polysaccharide, insbesondere Acetylstärke oder Hydroxyethylstärke oder deren Kombinationen.

Das transdermale System kann hergestellt werden, indem der Wirkstoff zusammen mit den übrigen Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht, gegebenenfalls in Lösung, homogen vermischt und auf die gegebenenfalls

wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgetragen wird, woraufhin das/die Lösemittel entfernt wird bzw. werden. Anschließend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Figuren und Beispiele näher erläutert:

5 Es zeigen die Fig.:

Fig. 1 zeigt das ^1H - NMR - Spektrum der Morphinbase in CDCl_3 bei 400 MHz.

Fig. 2 zeigt das ^1H - NMR - Spektrum des Morphiniumtrimethylbenzoats in CDCl_3 bei 400 MHz.

Fig. 3:

10 Die Tabelle zeigt die Zuordnung der einzelnen Protonensignale im ^1H - NMR-Spektrum der Morphin-Base sowie des Morphiniumtrimethylbenzoats entsprechend ihrer chemischen Verschiebung (Charakterisierung als Morphinium-Salz).

15 Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie läßt sich die Protonierung der Alkaloidfunktion im Morphinmolekül beobachten. Aufgrund der Salzbildung kommt es zu einer Beeinflussung der Elektronenverteilung im Piperidinteil. Eine Tieffeldverschiebung der Protonenresonanzsignale im Bereich der Basenfunktion zeigt, daß die dortigen Protonen durch Salzbildung entschirmt werden. Dies ist zum einen auf die Bindung des aciden Trimethyl-benzoessäureprotons durch
20 das freie Elektronenpaar am basischen Stickstoff zurückzuführen; zum anderen durch den Einfluß des Trimethylbenzoessäurerestes.

Fig. 4:

25 Die Tabelle zeigt die Ergebnisse von Messungen des Penetrationsverhaltens verschiedener erfindungsgemäßer Morphinsalze sowie der Vergleichssubstanzen. Die Zubereitungen wurden selbst hergestellt; die Identifizierung erfolgte über IR-ATR- und H-NMR-Spektren.

Fig. 5:

Diese Grafik zeigt das Permeationsverhalten von Morphiniummonomethylsebacat im Vergleich zu Morphin-Base jeweils aus einem TTS, wie im Anwendungsbeispiel 1 beschrieben.

- 5 Die Penetrationsrate des Salzes liegt ca. um den Faktor 1,8 höher als die der Base.

Die eingearbeitete Menge des Salzes entspricht 10 Gew.-% Morphin-Base, ist also dem Referenz-TTS der Morphin-Base äquimolar.

Herstellungsbeispiel 1:

1g (3,5 mMol) wasserfreie Morphinbase wurden unter Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst. Nachdem sich die Base vollständig in Methanol gelöst hatte, wurde eine Lösung von 756 mg (3,5 mMol) Monomethylsebacinsäure in 20 ml Methanol hinzugefügt. Die vereinigten Lösungen wurden am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach ca. 48h bei 5°C war das Morphiniummonomethylsebacat auskristallisiert. Lösungsmittelreste wurden mittels einer Vakuumpumpe entfernt. Die Kristalle hatten einen Schmelzpunkt von 146°C.

Herstellungsbeispiel 2

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge p-Hydroxybenzoesäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 3

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Oxoprolinsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 4

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Hexansulfonsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 5

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Nicotinsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 6

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge p-Aminobenzoessäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 7

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge 2,4,6-Trimethylbenzoessäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 8

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Liponsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 9

- 5 Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Acetylglycin eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 10

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Hippursäure verwendet wurde.

10

Vergleichsbeispiel 1

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt des Salzes aus Monomethylsebacinsäure und Morphin lediglich eine äquimolare Menge Morphin-Base eingesetzt wurde.

15

Vergleichsbeispiel 2

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Propionsäure eingesetzt wurde.

Vergleichsbeispiel 3

20

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Ameisensäure eingesetzt wurde.

Anwendungsbeispiel 1

1,654 g Morphiniummonomethylsebacat (entspricht 10 Gew.-% Morphin-Ba-
se) wurden in 2,346 g Ölsäure eingetragen, anschließend wurde bis zum
vollständigen Auflösen des Feststoffes (ca. 15 min, visuelle Kontrolle) ge-
rührt. Diese Lösung wurde dann wiederum unter Rühren portionsweise in
12,3 g eines selbstvernetzenden Acrylatpolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat,
Vinylacetat und Acrylsäure (48,8 Gew.-%ig, in einem Lösungsmittelgemisch
Ethylacetat : Heptan : Ethanol : 2-Propanol 39 : 13 : 22 : 26) eingerührt. An-
schließend wurde ca. 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Verdunstungs-
verlust wurde mit Ethylacetat ausgeglichen. Es resultierten 10 g 48,8
Gew.-%ige wirkstoffhaltige Kleberlösung, die mit einer 350 µm Rakel auf
eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylenfolie gestrichen wurden.
Nachdem die Lösemittel durch 30minütiges Trocknen bis 50°C entfernt
worden waren, wurde der Kleberfilm mit einer 15µm dicken Polyesterfolie
abgedeckt. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen wurden die vorgesehenen
Applikationsflächen ausgestanzt sowie die Ränder durch Abgittern entfernt.

Anwendungsbeispiel 2

30 mg Morphinium-p-Hydroxybenzoat wurden in 1,47 g Olivenöl suspendiert.
Die so erhaltene 2 Gew.-%ige Verreibung wurde mit Hilfe einer Applikations-
vorrichtung auf exidierte nude guinea pig-Haut gebracht, die wiederum in einer
bei 37 °C temperierten FRANZ-Diffusionszelle eingespannt war. Als Akzeptor-
lösung diente 0,9-%ige Kochsalzlösung, die unter ständigem Rühren ebenfalls
auf 37 °C gehalten und nach einem vorgegebenen Wechselregime komplett
durch neue Akzeptorlösung ausgetauscht wurde. Die Ergebnisse der aus dem
Donorteil penetrierten Mengen, durch HPLC ermittelt, sind in Fig. 4 dargestellt.

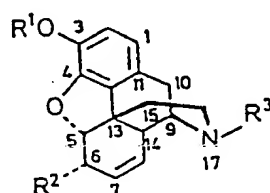
Anwendungsbeispiele 3 bis 14

Das Anwendungsbeispiel 2 wurde mit der Abänderung wiederholt, daß statt
des Morphinium-p-Hydroxybenzoates in der Verreibung die Morphiniumsalze
der Herstellungsbeispiele 3 bis 10 bzw. die Stoffe der Vergleichsbeispiele 1
bis 3 eingesetzt wurden. Die Ergebnisse sind ebenfalls in der Fig. 4 darge-
stellt.

Patentansprüche

- 5 1. Stoff, im wesentlichen bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure, wobei das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:

10



(I)

15

wobei R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁- bis C₆-Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, C(O)CH₃, R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den einwertigen Resten H, OH, OC(O)CH₃, wobei in diesem Falle die vierte Valenz des (6)-C-Atoms durch H belegt ist, oder den zweiwertigen Resten =O, =CH₂, R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -CH₃, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl- sowie

20

- die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N₁₇ eine Nitroxylgruppe vorliegen kann,

dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus:

25

- Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, insbesondere Methanol,
- C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren,
- substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,

- 5 - substituierten oder nicht-substituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N-Atom oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, insbesondere einer Carboxy-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl oder den wahlweise verzweigten Carboxypropyl- oder Carboxybutylgruppen als Substituenten,
- gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,
- phenyl- oder phenoxysubstituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren.
- 10 - aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂-Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C₂- C₆- Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.
- 15 2. Stoff nach Anspruch 1, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus aliphatischen Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit einer C₂- C₆- Alkanoylgruppe, welche einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Hydroxy, C₁- C₄- Alkoxy- oder C₁- C₄- Hydroxyalkyl, oder worin die Aminogruppe substituiert ist mit dem Benzoylrest, welcher einfach oder mehrfach
- 20 substituiert sein kann mit C₁- C₄- Alkyl, C₁- C₄- Alkoxy, C₁- C₄- Hydroxyalkyl, Halogen, Amino oder Hydroxy.
3. Stoff nach Anspruch 2, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus aliphatischen C₂- C₆- Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit der Acetyl- oder der Benzoylgruppe.
- 25 4. Stoff nach Anspruch 1, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus:
- hydroxy-(C₁- bis C₄)-alkyl-, C₁- bis C₆-alkoxy-(C₁- bis C₄)-alkyl- oder p- oder m-hydroxysubstituierten Benzoesäuren,
- 30 - Monoestern von C₅- bis C₁₀- Dicarbonsäuren, insbesondere Suberinsäure, Azelainsäure und Sebacinsäure,

- C₄- bis C₈-Sulfonsäuren, insbesondere Hexansulfonsäure.

5. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure ausgewählt ist aus C₁- bis C₄-alkylsubstituierten Benzoessäuren, bevorzugt C₁- bis C₄-trialkyl-substituierten Benzoessäuren.
- 5 6. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Hexansulfonsäure, Aminobenzoessäure oder Trimethylbenzoessäure ist.
7. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der 5- oder 6-Ringheterocyclus eine Pyridincarbonsäure, bevorzugt Nicotinsäure oder Liponsäure, ist.
10
8. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Oxo-Carbonsäure um eine wahlweise ungesättigte 2-, 4-, 5- oder 9-Oxo-Carbonsäure handelt.
9. Stoff nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxo-Carbonsäure 5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure, Lävulinsäure oder Oxo-dec-2-ensäure ist.
15
10. Stoff nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Acetylglycin oder Hippursäure ist.
11. Stoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Morphin-Alkaloid Morphin, Codein, Heroin, Ethylmorphin, Levorphanol oder Hydromorphon ist.
20
12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens einen Stoff nach einem der Ansprüche 1 bis 11.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung eine Lösung oder Suspension des Stoffs in Glycerin, Ethylenglycol, Dimethylisosorbid, Ölsäure und/oder Dimethylsulfoxid umfaßt.
25
14. Verfahren zur Herstellung des Stoffs nach einem der Ansprüche 1 bis 11, umfassend die Schritte, daß eine Lösung des Morphin-

Alkaloids vorgelegt, in einem weiteren Schritt mit äquimolaren Mengen einer Lösung der organischen Säure umgesetzt und das erhaltene Additionssalz isoliert wird.

- 5 15. Mittel zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung, umfassend den Stoff nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder die Zusammensetzung nach Anspruch 12 oder 13.
16. Mittel nach Anspruch 15 zur Schmerzbekämpfung oder zur Verwendung bei der Entzugstherapie von Drogenabhängigen.
- 10 17. Mittel nach Anspruch 15 oder 16, wobei es sich um eine Lotion, Salbe, Creme, ein Gel oder Spray, eine iontophoretische Vorrichtung, ein transmucosales therapeutisches System oder ein transdermales therapeutisches System (TTS), umfassend eine wahlweise wirkstoffundurchlässige Rückschicht und eine Reservoirschicht, handelt.

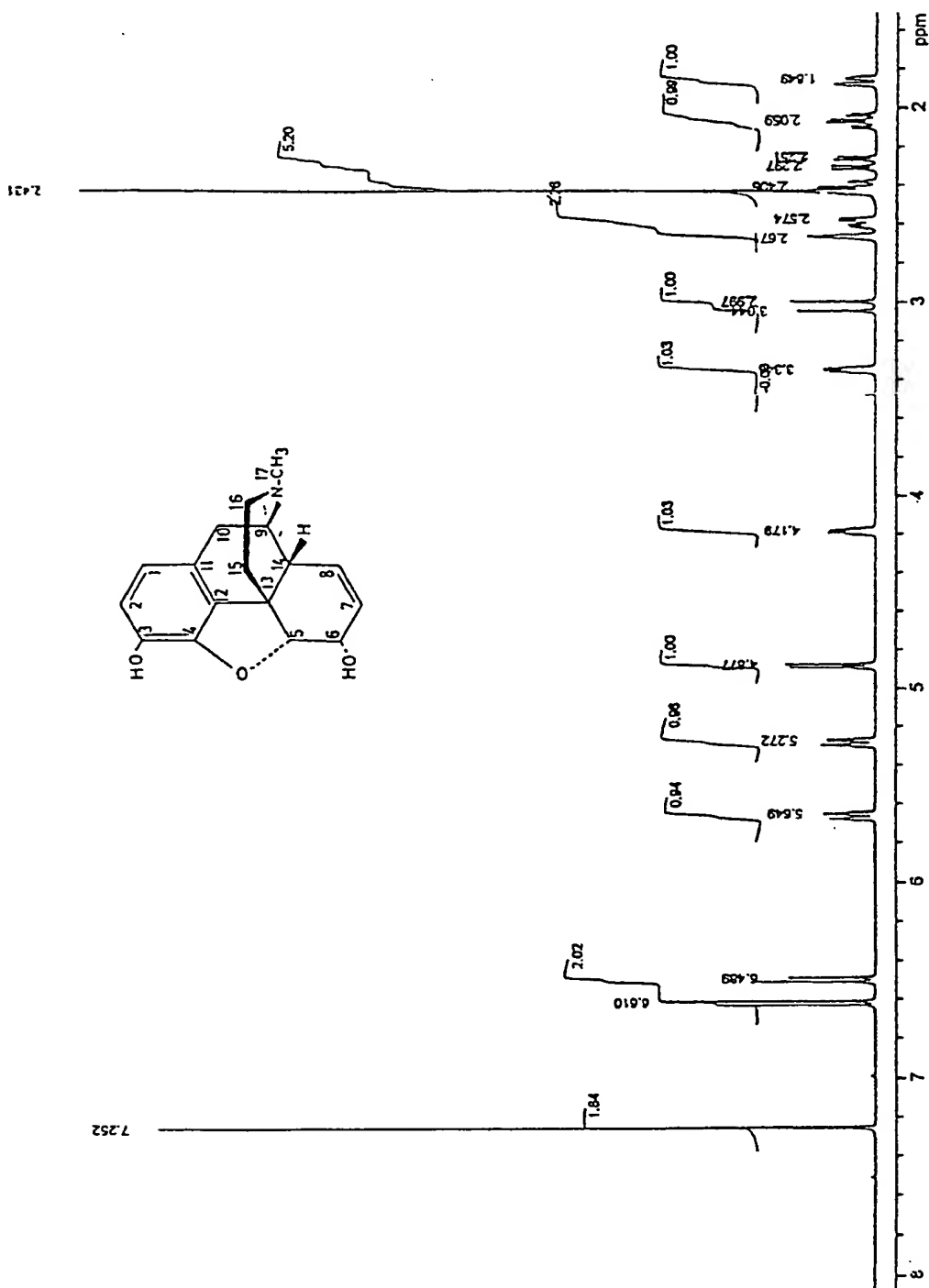
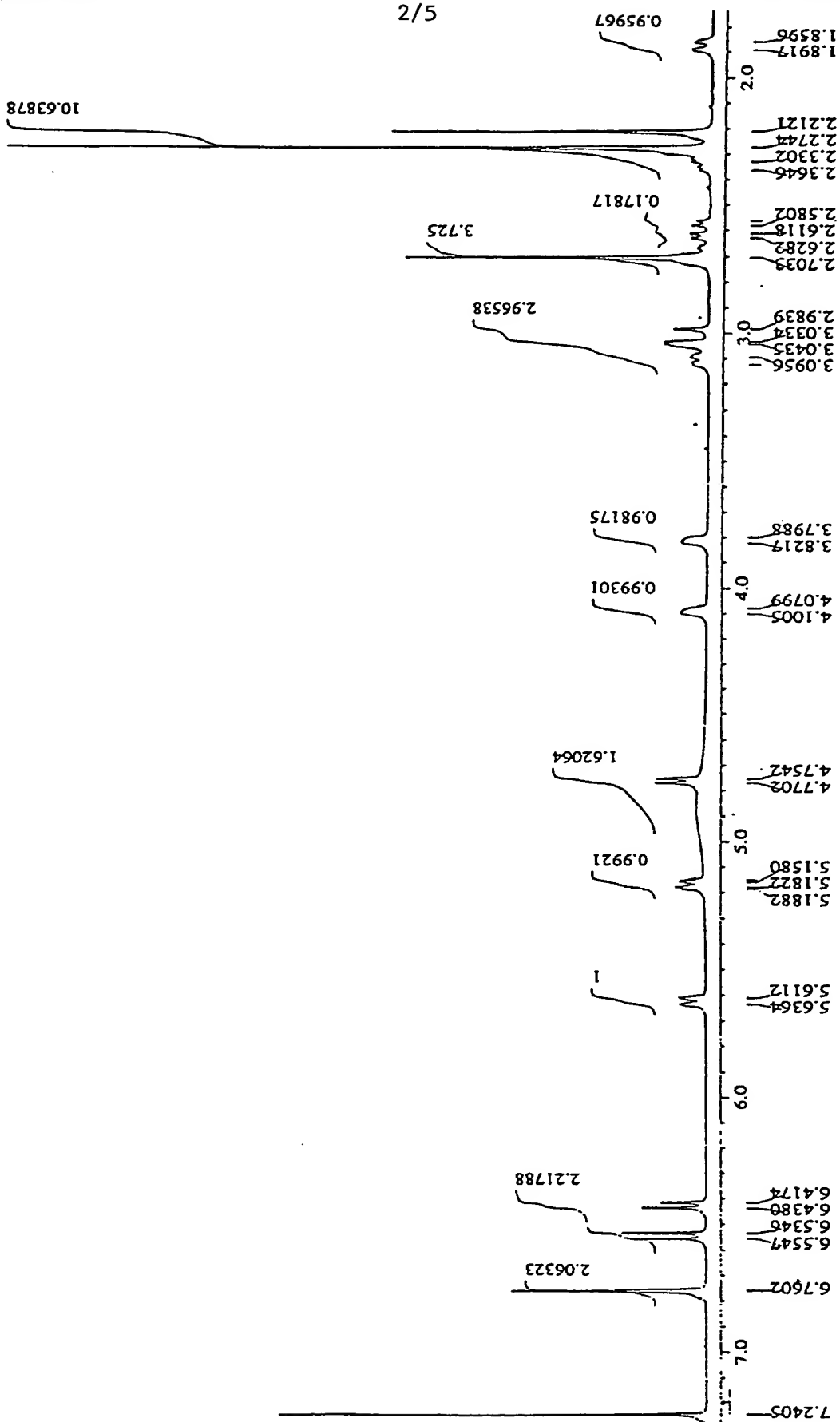


FIG. 1



2/5

FIG.2

Chemische Verschiebung der Protonensignale im ^1H - Spektrum der Morphinbase und des Morphinium-(2,4,6)-trimethylbenzoates		
Proton am Kohlenstoff Nr.:	Signal (Verschiebung in ppm)	
	Morphinbase	Morphiniumtrimethylbenzoat
15 (äquatorial)	1,85	1,88
15 (axial)	2,06	2,33
10 (cis-Stellung zu Proton am C 9)	2,24	2,61
16 (axial)	2,41	2,7
Methylgruppenprotonen am C 17	2,43	2,71
16 (äquatorial)	2,59	3,11
14	2,66	3,05
10 (trans-Stellung zu Proton am C 9)	3,02	3,02
9	3,35	3,81
6	4,18	4,18
5	4,88	4,77
8	5,28	5,17
7	5,67	5,63
1	6,5	6,43
2	6,62	6,55
Protonen der Methylgruppe in 4-Position der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure		2,22
Protonen der Methylgruppen in 2,6-Position der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure		2,28
Protonen in 3,5-Position am aromatischen Ring der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure		6,77

Signal bei 7,25 ppm - Lösungsmittelsignal des CDCl_3

Signale von Protonen in Nachbarschaft zur Aminfunktion erfahren durch Protonierung des Stickstoffes die stärkste Tieffeldverschiebung, z.B.:

Proton am C 15 (axial):	+ 0,27 ppm
Proton am C 10 (cis-Stellung zu Proton am C 9):	+ 0,37 ppm
Proton am C 16 (axial):	+ 0,29 ppm
Protonen an der Methylgruppe mit C 17:	+ 0,29 ppm
Proton am C 16 (äquatorial):	+ 0,52 ppm
Proton am C 9:	+ 0,46 ppm

FIG.3

4/5

Vergleich Hautpermeation von verschiedenen Morphin-Salzen

Hauttyp: nude guinea pig (Rücken) ; # 20/05-0455/00-95

Akzeptor: 0.9% NaCl-Lösung + 0.1% NaN₃

Freisetzungstemperatur: 37 °C

Freisetzungsvehikel: Olivenöl

Beladung Donor: 2 Ma% ; bezogen auf Mph-Salz I

Beladung Mph-Salz/cm² Haut : 787.4 µg

Zahleneinheit: µg/cm² (Mittelwerte von n = 3)

* Flux: Summe 48 h (kumuliert) - Summe 24 h (kumuliert) / 24

Zahleneinheit Flux: µg/cm²·h

		differentielle Permeationswerte					
Mph-Salz		7.5 h	24 h	30 h	48 h	Gesamt	Flux
Bsp. 1	Monomethylsebacat	3,31	12,3	7,47	24,6	47,7	1,34
Bsp. 2	p - Hydroxybenzoat	24,2	172	82	196	474	11,6
Bsp. 3	Oxo-Prolinat	9,82	71,2	47,4	172	301	9,16
Bsp. 4	Hexansulfonat	2,7	18,7	14,4	63,6	99,4	3,25
Bsp. 5	Nikotinat	22,2	99,9	55,4	167	345	9,29
Bsp. 6	p - Aminobenzoat	8,56	23,6	10,5	45,6	88,3	2,34
Bsp. 7	Trimethylbenzoat	3,7	36,3	24	102	166	5,25
Bsp. 8	Liponat	1,23	12,0	8,52	19,9	41,6	1,18
Bsp. 9	Acetylglycinat	38,1	180,0	62,4	110	390	7,17
Bsp. 10	Hippurat	22,9	83,4	41,3	109	256	6,25
Vergleichsbsp. 1	[Base]	3,54	3,2	2,48	8,3	17,5	0,45
Vergleichsbsp. 2	Propionat	1,55	4,74	2,66	8,54	17,5	0,47
Vergleichsbsp. 3	Formiat	0,342	6,46	2,54	8,6	17,9	0,46

FIG.4

Vergleich Hautpermeation (nude guinea pig) von Morphin-Base und
Morphiniummonomethylsebacat aus jeweils einem TTS gleicher Rezeptur
(freigesetzt in 0.9% NaCl-Lösung + 0.1% NaN₃ bei T = 37°C)

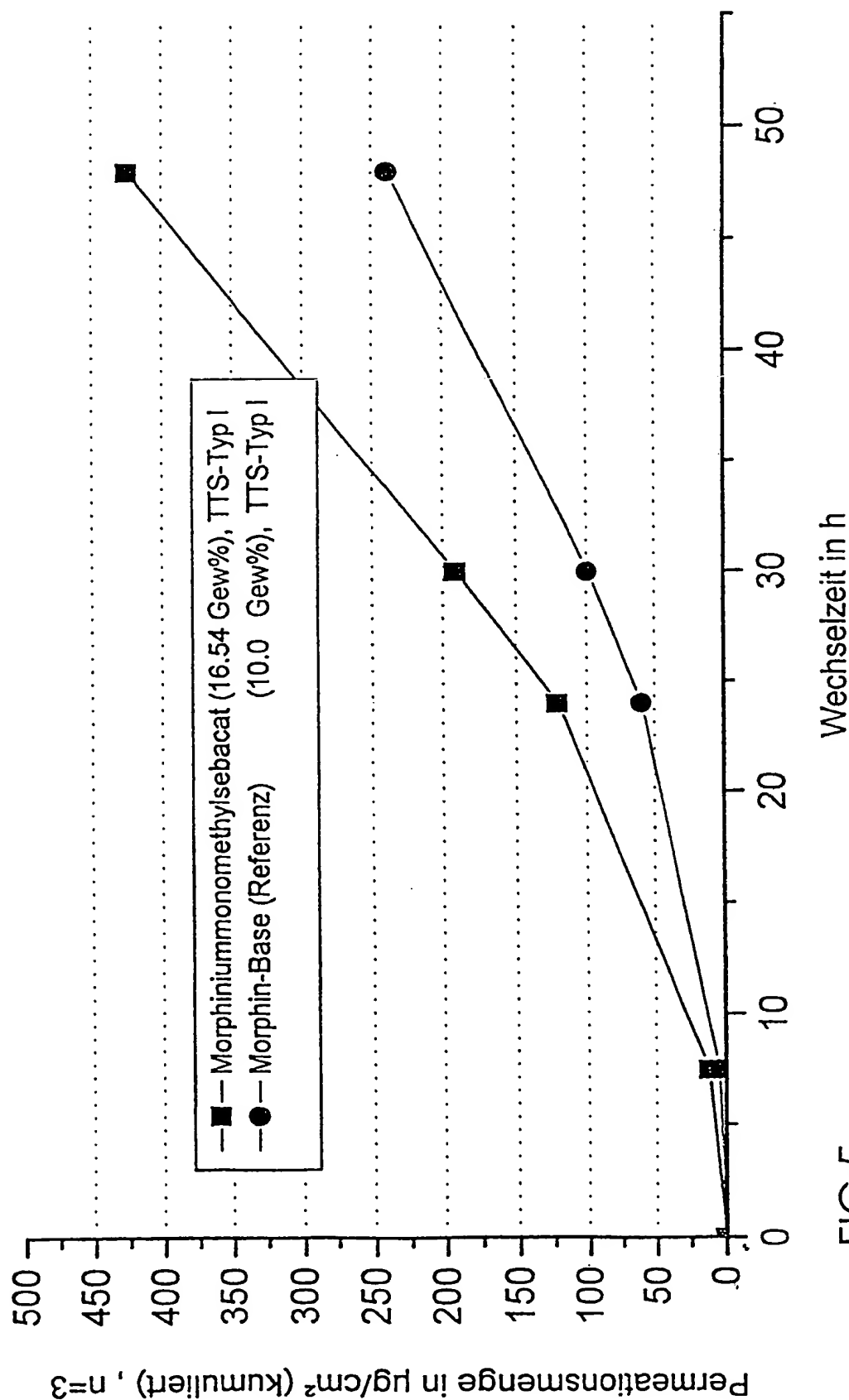


FIG.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D489/04 A61K31/485

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 4 626 539 A (B. AUNGST ET AL.) 2 December 1986 cited in the application see column 3, line 60 - column 4, line 2 see column 4, line 18 - line 34 ---	1,4
X	US 4 879 297 A (M. MAHJOUR ET AL.) 7 November 1989 cited in the application see column 2, line 45 - line 64 ---	1,4
X	US 5 374 645 A (T. KURIHARA-BERGSTROM ET AL.) 20 December 1994 cited in the application see column 3, line 34 - line 37 see column 3, line 60 - column 4, line 1 ---	1
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 1998

Date of mailing of the international search report

29/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 98/05652

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 908 389 A (M. MAHJOUR ET AL.) 13 March 1990 cited in the application see column 2, line 11 - line 28 ---	1
X	DE 524 639 C (CHEMISCHE FABRIK VORM. SANDOZ) 9 May 1931 see examples 3-5 ---	1,4
X	DE 11 72 267 B (LES LABORATOIRES DAUSSE S.A.) 18 June 1964 see example ---	1
X	DE 728 804 C (J. L. REGNIER) 3 December 1942 see examples 1,2 ---	1
A	FR 1 479 209 A (CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE) 28 March 1967 see the whole document ---	1
A	FR 6 598 M (PLURIPHARM) 6 January 1969 see the whole document ---	1
A	EP 0 472 501 A (CIBA-GEIGY AG) 26 February 1992 see claim 1 ---	1
A	DE 196 07 395 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 4 September 1997 see claims 1,2 ---	1
A	WO 95 04058 A (LES LABORATOIRES MERAM) 9 February 1995 see claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05652

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4626539 A	02-12-1986	AU 574628 B AU 4590585 A EP 0171742 A GR 851954 A JP 61083116 A	07-07-1988 13-02-1986 19-02-1986 10-12-1985 26-04-1986
US 4879297 A	07-11-1989	SG 159894 G DE 3873770 A EP 0375689 A HK 149794 A JP 2503672 T WO 8809676 A CA 1312547 A	17-03-1995 17-09-1992 04-07-1990 06-01-1995 01-11-1990 15-12-1988 12-01-1995
US 5374645 A	20-12-1994	NONE	
US 4908389 A	13-03-1990	CA 1316825 A EP 0261429 A GR 3000536 T JP 63126832 A	27-04-1993 30-03-1988 31-07-1991 30-05-1988
DE 524639 C		NONE	
DE 1172267 B		NONE	
DE 728804 C		NONE	
FR 1479209 A		NONE	
FR 6598 M	06-01-1969	NONE	
EP 472501 A	26-02-1992	AT 137753 T AU 652951 B AU 8268591 A CA 2049649 A DE 59107784 D DK 472501 T ES 2086515 T FI 913949 A, B, GR 3019872 T HU 209308 B IE 72479 B IL 99213 A JP 4257587 A NO 179175 B NZ 239495 A PT 98731 A US 5190947 A	15-05-1996 15-09-1994 27-02-1992 24-02-1992 13-06-1996 28-05-1996 01-07-1996 24-02-1992 31-08-1996 28-04-1994 23-04-1997 31-07-1995 11-09-1992 13-05-1996 26-05-1997 31-07-1992 02-03-1993
DE 19607395 A	04-09-1997	AU 1769597 A CZ 9802657 A WO 9731918 A EP 0883619 A NO 983864 A	16-09-1997 11-11-1998 04-09-1997 16-12-1998 21-08-1998
WO 9504058 A	09-02-1995	FR 2708611 A	10-02-1995

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05652

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D489/04 A61K31/485

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 626 539 A (B. AUNGST ET AL.) 2. Dezember 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 3, Zeile 60 - Spalte 4, Zeile 2 siehe Spalte 4, Zeile 18 - Zeile 34 ---	1,4
X	US 4 879 297 A (M. MAHJOUR ET AL.) 7. November 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 45 - Zeile 64 ---	1,4
X	US 5 374 645 A (T. KURIHARA-BERGSTROM ET AL.) 20. Dezember 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 3, Zeile 34 - Zeile 37 siehe Spalte 3, Zeile 60 - Spalte 4, Zeile 1 ---	1
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 908 389 A (M. MAHJOUR ET AL.) 13. März 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 11 - Zeile 28 ----	1
X	DE 524 639 C (CHEMISCHE FABRIK VORM. SANDOZ) 9. Mai 1931 siehe Beispiele 3-5 ----	1,4
X	DE 11 72 267 B (LES LABORATOIRES DAUSSE S.A.) 18. Juni 1964 siehe Beispiel ----	1
X	DE 728 804 C (J. L. REGNIER) 3. Dezember 1942 siehe Beispiele 1,2 ----	1
A	FR 1 479 209 A (CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE) 28. März 1967 siehe das ganze Dokument ----	1
A	FR 6 598 M (PLURIPHARM) 6. Januar 1969 siehe das ganze Dokument ----	1
A	EP 0 472 501 A (CIBA-GEIGY AG) 26. Februar 1992 siehe Anspruch 1 ----	1
A	DE 196 07 395 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 4. September 1997 siehe Ansprüche 1,2 ----	1
A	WO 95 04058 A (LES LABORATOIRES MERAM) 9. Februar 1995 siehe Anspruch 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05652

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4626539 A	02-12-1986	AU 574628 B AU 4590585 A EP 0171742 A GR 851954 A JP 61083116 A	07-07-1988 13-02-1986 19-02-1986 10-12-1985 26-04-1986
US 4879297 A	07-11-1989	SG 159894 G DE 3873770 A EP 0375689 A HK 149794 A JP 2503672 T WO 8809676 A CA 1312547 A	17-03-1995 17-09-1992 04-07-1990 06-01-1995 01-11-1990 15-12-1988 12-01-1995
US 5374645 A	20-12-1994	KEINE	
US 4908389 A	13-03-1990	CA 1316825 A EP 0261429 A GR 3000536 T JP 63126832 A	27-04-1993 30-03-1988 31-07-1991 30-05-1988
DE 524639 C		KEINE	
DE 1172267 B		KEINE	
DE 728804 C		KEINE	
FR 1479209 A		KEINE	
FR 6598 M	06-01-1969	KEINE	
EP 472501 A	26-02-1992	AT 137753 T AU 652951 B AU 8268591 A CA 2049649 A DE 59107784 D DK 472501 T ES 2086515 T FI 913949 A, B, GR 3019872 T HU 209308 B IE 72479 B IL 99213 A JP 4257587 A NO 179175 B NZ 239495 A PT 98731 A US 5190947 A	15-05-1996 15-09-1994 27-02-1992 24-02-1992 13-06-1996 28-05-1996 01-07-1996 24-02-1992 31-08-1996 28-04-1994 23-04-1997 31-07-1995 11-09-1992 13-05-1996 26-05-1997 31-07-1992 02-03-1993
DE 19607395 A	04-09-1997	AU 1769597 A CZ 9802657 A WO 9731918 A EP 0883619 A NO 983864 A	16-09-1997 11-11-1998 04-09-1997 16-12-1998 21-08-1998
WO 9504058 A	09-02-1995	FR 2708611 A	10-02-1995

THIS PAGE BLANK (USPTO)